ИЗМЕНИ НА НАЦИОНАЛНИОТ ВОДИЧ
ЗА ДОБРА КЛИНИЧКА ПРАКТИКА

УПАТСТВА ЗА ДИЈАБЕТЕС од 2018 (ревизија 2020 год.)

Научно здружение на ендокринолозите и дијабетолозите на Република Македонија
Скопје, 2020 год.

Издавач:

Научно здружение на ендокринолози и дијабетолози на Македонија

Автори:

Татјана Миленковиќ
ЈЗУ Клиника за ендокринологија, дијабетес и болести на метаболизмот

Искра Битоска
ЈЗУ Клиника за ендокринологија, дијабетес и болести на метаболизмот

Ирфан Ахмети
ЈЗУ Клиника за ендокринологија, дијабетес и болести на метаболизмот

Саша Јовановска Мишевска
ЈЗУ Клиника за ендокринологија, дијабетес и болести на метаболизмот

Ивица Смоковски
ЈЗУ Клиника за ендокринологија, дијабетес и болести на метаболизмот

Катерина Адамова
ЈЗУ Клиника за ендокринологија, дијабетес и болести на метаболизмот

Билјана Тодорова
ЈЗУ Клиника за ендокринологија, дијабетес и болести на метаболизмот

ПРЕДГОВОР

Почитувани колеги,

Од издавањето на последното издание на националниот водич за добра клиничка практика - упатства за дијабетес во 2018 година беа објавени нови податоци од студиите за кардиоваскуларни исходи (CVOTs) кај новите антидијабетични лекови. Резултатите од овие студии говорат за статистички сигнификантна редукција на кардиоваскуларните настани кај лица со дијабетес тип 2 третирани со SGLT2 инхибитори (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) или GLP-1 RA (liraglutide, semaglutide, dulaglutide). За прв пат во историјата на дијабетесот, сега имаме податоци од неколку CVOTs кои укажуваат на КВ придобивки од употребата на лекови за намалување на нивото на гликемија кај пациенти со КВБ или со многу висок/висок КВ ризик. Резултатите добиени од овие клинички студии, во кои се користеле GLP-1 рецептор агонисти (LEADER, SUSTAIN-6, Harmony Outcome, REWIND, PIONEER 6) и SGLT2 инхибитори (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE) силно укажуваат на тоа дека овие лекови треба да се препорачуваат кај пациенти со дијабетес тип 2, кај кои преовладува КВБ или со многу висок/висок КВ ризик, и кај оние со оштетување на целен орган или неколку КВ ризик фактори. Во CVOTs, empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, liraglutide, semaglutide и dulaglutide исто така демонстрираа корисен ефект и на индексите на ХБИ.

Реномираните, релеванти стручни асоцијации за дијабетес како европската EASD (European Association for the Study of Diabetes) и американската ADA (American Diabetes Association) на база на најновите сознанија експресно издадоа нови изданија на нивните препораки, како што е заедничкиот консензус извештај од 2019 година, како ревизија на претходно издадениот извештај од 2018 година.[1] Истите препораки се содржани и во најновото издание на „Standards of Medical Care in Diabetes" на ADA од 2020 година.[2] Дополнително на тоа, за прв пат и кардиолошките асоцијации издадоа препораки за справување со кардиоваскуларните ризици и болести кај лица со дијабетес. Европската кардиолошка асоцијација (ESC) во соработка со EASD издаде препораки за дијабетес, предијабетес и кардиоваскуларни болести.[3]

Базирано на сето ова и на информациите за нови достапни лекови за третман на дијабетес сметаме дека е исклучително важно новите препораки да се имплементираат што поскоро и кај нас. Истото би овозможило поголема редукција на кардиоваскуларните настани кои се најголема причина за морбидитет и морталитет кај лицата со дијабетес и подобро севкупно справување со дијабетесот.

Новите препораки содржани во ова ревидирано издание од 2020 година се базирани на препораките на погореспоменатите асоцијации и прилагодени на локалните.

Сега се препорачува кај лица со висок ризик со утврден дијабетес тип 2, одлуката да се третираат со GLP-1 RA или SGLT2 инхибитор за намалување на големите несакани кардиоваскуларни настани MACE (Major Adverse Cardiovascular Events),

хоспитализација заради срцева слабост, кардиоваскуларна смрт или прогресија на ХБИ, да биде земена предвид независно од почетниот HbA_{1c} или индивидуализираната цел за HbA_{1c}.

Врз основа на досега објавените студии, за пациенти со дијабетес тип 2 и утврдена атеросклеротична КВБ (како што се оние со претходен инфаркт на миокардот, исхемичен мозочен удар, нестабилна ангина со промени на ЕКГ, миокардна исхемија на снимка или стрес-тест, или реваскуларизација на коронарна, каротидна или периферна артерија) каде MACE е најголема закана, нивото на докази за придобивки од MACE е најголемо за GLP-1 RA.

Сега се сугерира за да се намали ризикот од MACE, GLP-1 RA да се земат предвид и кај пациенти со дијабетес тип 2 без утврдена КВБ со индикатори за висок ризик, поточно, пациенти на возраст од 55 години или постари со коронарна, каротидна или стеноза на артериите на долен екстремитет >50%, хипертрофија на левата комора, eGFR <60 ml/min/1,73 m^2 или албуминурија.

За пациенти со или без утврдена атеросклеротична КВБ, но со срцева слабост со намалена ежекциона фракција (HfrEF) или хронична бубрежна инсуфициенција (ХБИ) (eGFR 30 до 60 ml/min/1,73 m^2 или UACR >30 mg/g, особено UACR >300 mg/g), нивото на доказ за корист е најголемо за SGLT2 инхибиторите.

Сега се предлага да се препорачуваат SGLT2 инхибитори кај пациенти со дијабетес тип 2 и срцева слабост (СС), особено кај пациенти со намалена ежекциона фракција (HFrEF), со цел да се намали хоспитализацијата заради срцева слабост, MACE и КВ смрт. Исто така се препорачува да се користат SGLT2 инхибитори за да се намали хоспитализацијата заради срцева слабост, MACE, КВ смрт и прогресијата на ХБИ кај пациенти со дијабетес тип 2 со ХБИ.

Сега се препорачува пациентите со улкуси на нозете или кои се изложени на висок ризик за ампутација да бидат третирани со SGLT2 инхибитори само по внимателно донесување на одлука околу ризиците и придобивките, со сеопфатна едукација за нега на стапалата и спречување на ампутација.

Останатите делови за антидијабетична терапија, употреба на комбинирана терапија и инсулинска терапија се ревидирани и усогласени согласно најновите препораки на EASD и ADA.

Препораките за стратификација на кардиоваскуларен ризик, справување со кардиоваскуларните ризици (хипертензија, дислипидемија и хиперкоагулабилна состојба) се базирани на најновите препораки според ESC.

Искрено се надеваме дека овие препораки ќе овозможат побрза имплементација во клиничката практика и подобрена севкупна грижа за дијабетесот во нашата земја.

Со почит,

Научно здружение на ендокринолозите
и дијабетолозите на Македонија

ИЗМЕНИ И ДОПОЛНУВАЊА НА НАЦИОНАЛНИОТ ВОДИЧ ОД 2018 ГОДИНА

Измените од 2020 год. се однесуваат само на деловите коишто се засегнати со најновите податоци од спроведените клинички студии за кардиоваскуларни исходи кај антидијабетичната терапија и новите достапни антидијабетични лекови.

Изменети се следните поглавја:

1. Фармаколошки третман за гликемиска контрола (страни 24-32 од националниот водич од 2018 година) и
2. Кардиоваскуларни болести и справување со ризиците (страни 34-40 од националниот водич од 2018 год.) и истите се комплетно заменети со поглавја со ревидирани податоци.

Поглавјето Фармаколошки третман за гликемиска контрола е преименувано во ФАРМАКОЛОШКА АНТИХИПЕРГЛИКЕМИЧНА ТЕРАПИЈА ЗА ДИЈАБЕТЕС и има суштински промени во содржината согласно измените во водичите на ADA, EASD и ESC.

Поглавјето КАРДИОВАСКУЛАРНИ БОЛЕСТИ И СПРАВУВАЊЕ СО РИЗИЦИТЕ нема промени во насловот, но има промени во содржината согласно измените во водичите на ADA, EASD и ESC.

ФАРМАКОЛОШКА АНТИХИПЕРГЛИКЕМИЧНА ТЕРАПИЈА ЗА ДИЈАБЕТЕС

Фармаколошка терапија за дијабетес тип 2

- Метформинот, доколку не е контраиндициран е преферирaн иницијален фармаколошки агенс за третман на дијабетес тип 2. **A**
- При започната терапија со метформин, истата треба да се продолжи сè додека метформинот се толерира или додека не е контраиндициран; останатите лекови, вклучително и инсулин треба да се додаваат на метформинот [a]. **A**
- Кај некои пациенти треба да се земе предвид рана употреба на комбинирана терапија при иницирање на терапијата со цел продолжување на периодот до неефикасност на третманот[6]. **A**
- Треба да се земе предвид рано започнување со инсулинска терапија кај пациенти кои имаат катаболни промени (губиток на тежина), кои имаат симптоми на хипергликемија или HbA_{1c} ≥10% или гликемија ≥16.7 mmol/l. **E**
- Потребно е да се користи пациент-центричен пристап за да се одреди изборот на фармаколошките агенси (графикон бр. 1 и 2). Треба да се земат предвид кардиоваскуларните коморбидитети, хипогликемискиот ризик, влијанието врз тежината, чинењето, ризикот за потенцијални несакани реакции и преференците на пациентот. (графикон бр.2) **E**
- Кај пациентите со дијабетес тип 2, кои имаат етаблирано атеросклеротично кардиоваскуларно заболување или индикатори за висок ризик, етаблирано бубрежно заболување или срцева слабост, SGLT2 инхибитор[в] или GLP-1 RA со докажан кардиоваскуларен бенефит (во моментов лираглутид, семаглутид и дулаглутид) се препорачува како дел од антихипергликемиската терапија независно од нивото на HbA_{1c} и во согласност со пациент-специфичните фактори. (графикон бр. 1, 2 и 3). **A**
- Кај пациентите со дијабетес тип 2 на кои им е потребен поголем ефект во намалување на гликемијата од оној со употреба на орални антидијабетични лекови, GLP-1 RA се преферирана опција наспроти инсулин секаде кадешто е тоа можно. **B**
- Кај пациентите со дијабетес тип 2 кои не ги постигнуваат гликемиските цели (табела бр.2) , не треба да се одложува интензивирањето на лековите, вклучувајќи ја и инсулинската терапија. **B**
- Се препорачува континуирана реевалуација на режимот на лекови и прилагодување како што е потребно на редовни интервали од 3-6 месеци, за да се вклучат специфичните фактори кои влијаат на изборот на терапијата. **E**

Инсулинска терапија

Базален инсулин

Терапија само со базален инсулин е најсоодветен почетен инсулински режим и може да се додаде на метформин и други орални агенси. Контрола на гликемијата на гладно може да се постигне со хуман NPH инсулин или инсулински аналог со долго дејство. Базалните аналози со подолго дејство (degludec или U-300 glargine) може да имаат помал ризик од хипогликемија во споредба со U-100 glargine кога се користат во комбинација со орални агенси.

Прандијален (болус) инсулин

На многу лица со дијабетес тип 2 покрај базалниот инсулин им е потребна доза на инсулин пред оброците за да ги достигнат гликемиски цели. Доза од 4 единици или 10% од количината на базален инсулин на најголем оброк или оброк со најголема постпрандијална екскурзија е проценето дека е безбедна за започнување на терапија. Прандијалниот инсулински режим потоа може да се интензивира врз основа на потребите на пациентот (графикон бр.7). Луѓето со дијабетес тип 2 се генерално порезистентни на инсулин од оние со дијабетес тип 1, бараат повисоки дневни дози (1 единица/кг) и имаат пониски стапки на хипогликемија.

Комбинирана инјекциона терапија

Ако базалниот инсулин е титриран до прифатливо ниво на гликемија на гладно (или ако дозата е 0,5 единици/кг/ден) и HbA_{1c} е над целните вредности, размислете за чекор напред со употреба на комбинирана инјекциона терапија (графикон бр.7). Овој пристап може да значи употреба на GLP-1 RA додаден на базалниот инсулин или повеќекратни дози на инсулин. Комбинацијата на базален инсулин и GLP-1 RA има голем потенцијал за намалување на гликемијата со помал пораст на телесната тежина и помала стапка на хипогликемија во споредба со интензивираната инсулинска терапија. Достапни се два различни производи на фиксна двојна комбинација на базален инсулин со GLP-1 RA за еднаш дневно инјектирање: insulin degludec плус liraglutide и insulin glargine плус lixisenatide.

Интензивирање на третманот со базален инсулин може да се направи со додавање на дози на прандијален инсулин. Започнување со единечна прандијална доза со најголемиот оброк во денот е едноставно и ефикасно и може да се интензивира до режим со повеќе прандијални дози доколку е потребно. Алтернативно, кај пациенти на базален инсулин кај кои е пожелно дополнително покривање

[a] Долготрајната употреба на метформин може да е асоцирана со биохемиски дефицит на витамин B12, и потребно е периодично одредување на нивоата на витамин B12 кај пациенти третирани со метформин, особено кај оние со анемија или со периферна невропатија.

[6] Кога HbA_{1c} е 1,5% (12,5 mmol/mol) над целната вредност на многу пациенти ќе им биде потребна комбинирана двојна терапија за да се постигне нивното целно ниво на HbA_{1c}.

[в] Се препорачува пациентите со улкуси на нозете или кои се изложени на висок ризик за ампутација да бидат третирани со SGLT2 инхибитори само по внимателно донесување на одлука околу ризиците и придобивките, со сеопфатна едукација за нега на стапалата и спречување на ампутација.

со прандијален инсулин режимот може да се промени во две дози на премиксен инсулин. Секој пристап има предности и недостатоци. На пример, базал/болус режимот нуди поголема флексибилност за пациентите кои не јадат според редовен распоред. Но, од друга страна, две дози на премиксен инсулин или фиксна комбинација на базал/болус во едно пенкало се едноставен, практичен начин за распоредување на инсулинот преку ден. Графикон бр.7 ги прикажува овие опции, како и препораките за понатамошна интензификација, доколку е потребно, за да се постигнат гликемиските цели. Кога се иницира комбинирана инјекциона терапија, терапијата со метформин треба да се одржува додека сулфонилуреа и DPP-4 инхибиторите обично се прекинуваат. Кај пациенти со субоптимална контрола на гликемијата, особено кај кои е потребна голема доза на инсулин, дополнителна употреба на тијазолидиндион или SGLT2 инхибитор може да помогне во подобрување на контролата и намалување на количината на потребниот инсулин, иако треба да се земат предвид потенцијалните несакани ефекти. Откако ќе се започне базал/болус режимот, титрацијата на дозата е важна, при што прилагодувањата се прават и на базалниот и на болус инсулинот врз основа на нивото на гликемијата и разбирање на фармакодинамскиот профил на секоја формулација. Бидејќи лицата со дијабетес тип 2 стареат, може да стане неопходно да се поедностават сложените инсулински режими заради пад на способноста за самосправување.

Фармаколошка терапија за дијабетес тип 1

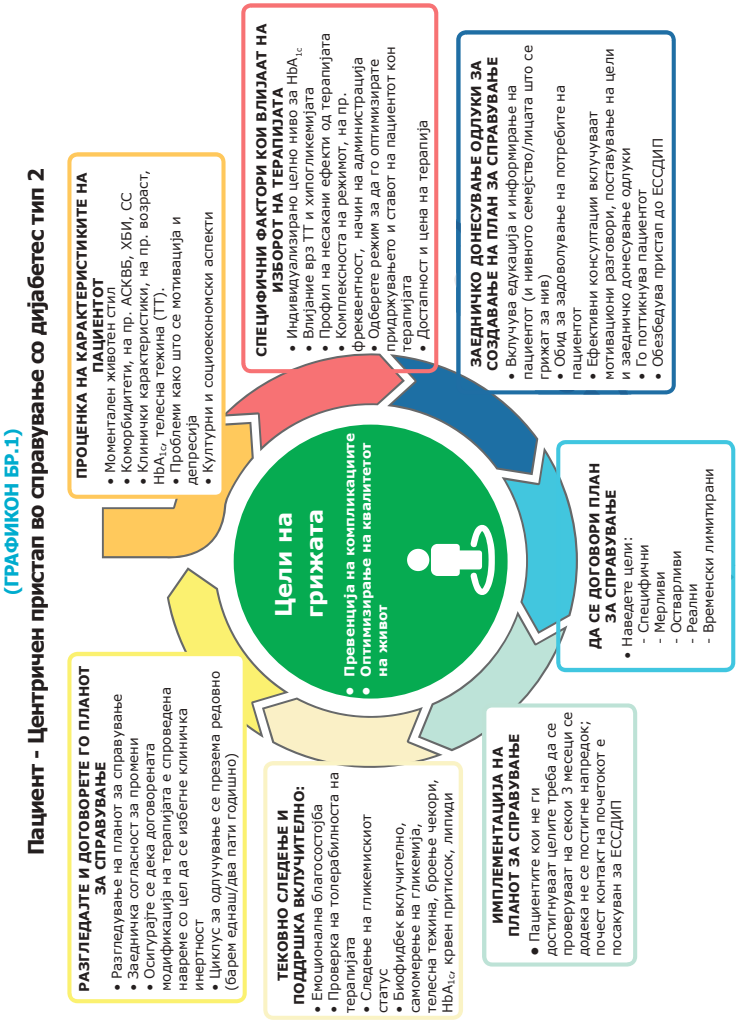
- Повеќето луѓе со дијабетес тип 1 треба да бидат третирани со повеќе дневни инјекции на прандијален и базален инсулин или континуирана супкутана инсулинска инфузија (КСИИ). **А**
- Повеќето лица со дијабетес тип 1 треба да користат аналози со брзо дејство за да го намалат ризикот од хипогликемија. **А**
- Пациентите со дијабетес тип 1 треба да бидат обучени да ги прилагодуваат дозите на прандијален инсулин со внесот на јаглехидрати, препрандијалната гликемија и очекуваната физичка активност. **С**
- Кај лица со дијабетес тип 1, третманот со инсулински аналози е поврзан со помалку хипогликемија и помало зголемување на телесната тежина, како и понизок HbA_{1C} во споредба со хуманите инсулини. Неодамна, беа воведени се две нови инсулински формулации со подобрени профили за брзо дејство.

Терапија со инсулински пумпи (континуирана супкутана инсулинска инфузија)

- Терапијата со инсулинска пумпа може да се смета како опција за сите возрасни, деца и адолесценти со дијабетес тип 1 кои се во можност безбедно да управуваат со уредот. **А**

(ГРАФИКОН БР.1)

Пациент - Центричен пристап во справување со дијабетес тип 2



(АСКВБ) атеросклеротична кардиоваскуларна болест, **(ХБИ)** хронична бубрежна инсуфициенција, **(СС)** срцева слабост, **(ЕССДИП)** едукација за само-справување со дијабетест и поддршка

Адаптирано од Buse J, et al. 2019. Update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[1]

(ТАБЕЛА БР.1)

Стратификација на ризик кај пациенти со дијабетес

Многу висок ризик	Пациенти со дијабетес со утврдена КВБ или друг вид на оштетување на целен орган[a] или три или повеќе големи ризик фактори[6] или рано дијагностициран дијабетес тип 1 со долго времетраење (подолго од 20 години)
Висок ризик	Пациенти со дијабетес со времетраење од ≥10 години без оштетување на целен орган и кој било друг ризик фактор
Умерен ризик	Млади пациенти (дијабетес тип 1 <35 години; дијабетес тип 2 <50 години) со времетраење на дијабетесот <10 години, без други ризик фактори

(КВ) кардиоваскуларен/а/о, **(КВБ)** кардиоваскуларна болест

[a] Модифицирано од Европскиот водич за превенција на кардиоваскуларни болести во клиничката пракса.

[a] Протеинурија, ренално оштетување дефинирано како eGFR <30 mL/min/1.73 m2, лева вентрикуларна хипертрофија, ретинопатија.

[6] Возраст, пушење цигари, висок крвен притисок, дислипидемија, дебелина.

Адаптирано од 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases[3]

(ТАБЕЛА БР.2)

Тераписки цели за контрола на дијабетес тип 2

Ризик фактор	Цел
КП	• За повеќето возрасни целна вредност за СКП е 130 mmHg, <130 mmHg ако може да се толерира, но не <120 mmHg. • Помалку строги целни вредности кај постари пациенти (на возраст >65 години) во интервал од 130-139 mmHg.
Гликемиска контрола HbA_{1c}	• Целна вредност за HbA_{1c} за повеќето возрасни е <7.0% (<53 mmol/mol). • Построги целни вредности за HbA1c од <6.5% (48 mmol/mol) може да се предложат на индивидуализирана база без значајна хипогликемија или други несакани ефекти од терапијата. • Помалку строги целни вредности за HbA_{1c} од <8% (64 mmol/mol) или до 9% (75 mmol/mol) може да бидат соодветни за постари пациенти.
Липиден статус LDL-C	• Кај пациенти со дијабетес со многу висок КВ ризик целни вредности за LDL-C до <1,4 mmol/L (<55 mg/dL) и намалување на нивото на LDL-C за најмалку 50%. • Кај пациенти со дијабетес со висок ризик целна вредност за LDL-C е <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) и намалување на нивото на LDL-C за најмалку 50%. • Кај пациенти со дијабетес со умерен КВ ризик целна вредност за LDL-C <2.5 mmol/L (<100 mg/dL).
Инхибиција на коагулација на крвта	Кај пациенти со дијабетес со висок/многу висок КВ ризик.
Пушење	Прекинување на пушењето е задолжително.
Физичка активност	Умерена до интензивна, ≥150 min/неделно, комбиниран тренинг со аеробни вежби и вежби со отпор.
Телесна тежина	Стабилизација на телесната тежина кај пациенти со прекумерна телесна тежина или обезни пациенти со дијабетес, базирана на балансиран внес на калории и намалување на телесната тежина кај пациенти со IGT, за да се спречи развој на дијабетесот.
Диететски навики	Намалување на калорискиот внес се препорачува кај обезни пациенти со дијабетес тип 2 за да се намали телесната тежина; не постои идеален процент калории кои потекнуваат од јаглехидрати, протеини и масти за сите луѓе со дијабетес.

Адаптирано од 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases[3]

(ГРАФИКОН БР.2)

Антихипергликемична терапија кај дијабетес тип 2 - генерален пристап



Терапија од ПРВА ЛИНИЈА е метформин и сеопфатни промени на животниот стил (вклучително справување со тежината и физичка активност)

ИНДИКАТОРИ ЗА ВИСОК РИЗИК ИЛИ ЕТАБЛИРАНА АСКВБ, ХБИ ИЛИ СС†

НЕ

ДА СЕ ЗЕМЕ ПРЕДВИД НЕЗАВИСНО ОД ПОЧЕТНИОТ HbA_{1c} ИЛИ ИНДИВИДУАЛИЗИРАНАТА ЦЕЛ ЗА HbA_{1c}

АСКВБ ПРЕДОМИНИРА

- Етаблирана АСКВБ
- Индикатори за висок ризик за АСКВБ (возраст над 55 години + со стеноза на коронарна, каротидна или артерија на долен екстремитет >50% или ЛВХ)

ПРЕПОРАЧЛИВО

GLP-1 RA со докажан КВ бенефит[1]

ИЛИ

SGLT2i со докажан КВ бенефит[1] доколку eGFR е соодветен[2]

Ако HbA_{1c} е над целната вредност

Ако е потребна понатамошна интензификација или пациентот не може да толерира терапија со GLP-1 RA или/и SGLT2i, одберете агенс со докажана КВ безбедност:

- Кај пациенти на GLP-1 RA, земете предвид додавање на SGLT2i со докажан КВ бенефит[1]
- DPP-4i ако не е на GLP-1 RA
- Базален инсулин[4]
- TZD[5]
- SU[6]

СС ИЛИ ХБИ ПРЕДОМИНИРА

- Особено HFrEF (ЛВЕФ <45%)
- ХБИ: конкретно eGFR 30-60 ml/min/1.73 m^2 или UACR >30 mg/g, особено UACR >300 mg/g

ПРЕПОРАЧЛИВО

SGLT2i со доказ од CVOTs за редукција на СС и/или прогресијата на ХБИ доколку eGFR е соодветен[3]

ИЛИ

Ако SGLT2i не се толерира или е контраиндициран или ако eGFR е помалку од одобреният[2] додадете GLP-1 RA со докажан КВ бенефит[1]

Ако HbA_{1c} е над целната вредност

- Избегнувајте TZD во случај на СС

Одберете агенс со докажана КВ безбедност:

- Кај пациенти на SGLT2i, земете предвид додавање на GLP-1 RA со докажан КВ бенефит[1]
- DPP-4i (не saxagliptin) во случај на СС (ако не е на GLP-1 RA)
- Базален инсулин[4]
- SU[6]

АКО HbA_{1c} Е НАД ИНДИВИДУАЛИЗИРАНАТА ЦЕЛНА ВРЕДНОСТ ДА СЕ ПРОДОЛЖИ КАКО ШТО Е ПОСОЧЕНО ПОДОЛУ

ЕВИДЕНТНА МИНИМИЗИРАЊЕ НА ПОТРЕБА ЗА ХИПОГЛИКЕМИЈА

DPP-4i	GLP-1 RA	SGLT2i[2]	TZD
Ако HbA_{1c} е над целната вредност	Ако HbA_{1c} е над целната вредност	Ако HbA_{1c} е над целната вредност	Ако HbA_{1c} е над целната вредност
SGLT2i[2] **ИЛИ** TZD	SGLT2i[2] **ИЛИ** TZD	GLP-1 RA **ИЛИ** DPP-4i **ИЛИ** TZD	SGLT2i[2] **ИЛИ** DPP-4i **ИЛИ** GLP-1 RA

Ако HbA_{1c} е над целната вредност

Продолжете со додавање на други агенси како што е прикажано погоре

Ако HbA_{1c} е над целната вредност

Земете предвид додавање на SU[6] **ИЛИ** базален инсулин:

- Одберете понова генерација на SU — со понизок ризик од хипогликемија
- Земете предвид базален инсулин — со понизок ризик од хипогликемија[7]

ЕВИДЕНТНА ПОТРЕБА ЗА МИНИМИЗИРАЊЕ НА ПОРАСТ НА ТТ ИЛИ РЕДУКЦИЈА НА ТТ

GLP-1 RA со добра ефикасност за редукција на ТТ[8] — Кој било/или — SGLT2i[2]

Ако HbA_{1c} е над целната вредност

SGLT2i[2]	GLP-1 RA со добра ефикасност за редукција на ТТ[8]
Ако HbA_{1c} е над целната вредност	

Ако е потребна квадрипла терапија или SGLT2i и/или GLP-1 RA не се толерира или е контраиндициран, употребете режим со најнизок ризик за пораст на ТТ

ПРЕПОРАЧЛИВО

DPP-4i (ако не е на GLP-1 RA) базирано на неутралниот ефект за ТТ

Ако DPP-4i не се толерира или е контраиндициран или пациентот веќе е на GLP-1 RA, внимателно да се додаде:

• SU[6] • TZD[5] • Базален инсулин

ТРОШОКОТ Е ГОЛЕМ ПРОБЛЕМ[9-10]

SU[6]	TZD[10]
Ако HbA_{1c} е над целната вредност	
TZD[10]	SU[6]
Ако HbA_{1c} е над целната вредност	

- Инсулинска терапија со базален инсулин со најниска цена на чинење на третманот

ИЛИ

- Земете предвид DPP-4i **ИЛИ** SGLT2i со најнизок трошок[10]

1. Докажан КВ бенефит значи дека има одобрување од страна на регулаторните агенции за редукција на КВ настани, внесено во збирниот извештај за особините на лекот.
2. Треба да бидете свесни дека за SGLT2i индицираното ниво на eGFR за иницијација и продолжен третман внесено во збирниот извештај за особините на лекот е различно по региони и за индивидуални агенси.
3. Empagliflozin, canagliflozin и dapagliflozin во CVOTs имаат демонстрирано редукција на СС и прогресијата на ХБИ. Canagliflozin има податоци за примарни ренални исходи од CREDENCE. Dapagliflozin има податоци за примарни исходи за СС од DAPA-HF.
4. Degludec и U100 glargine имаат демонстрирано КВ безбедност.
5. Пониски дози може да бидат подобро толерирани, но се помалку проучени за КВ ефекти.
6. Одберете понова генерација на SU за понизок ризик од хипогликемија. Glimepiride има демонстрирано слична КВ безбедност со DPP-4i.
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin.
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide.
9. Ако нема специфични коморбидитети (на пр. етаблирана КВБ, има низок ризик за хипогликемија и понизок приоритет да се избегне пораст на ТТ или нема коморбидитети поврзани со ТТ).
10. Земете предвид локално-специфични трошоци за лековите за вашата земја. Во некои земји TZDs се релативно поскапи и DPP-4i се релативно поефтини.

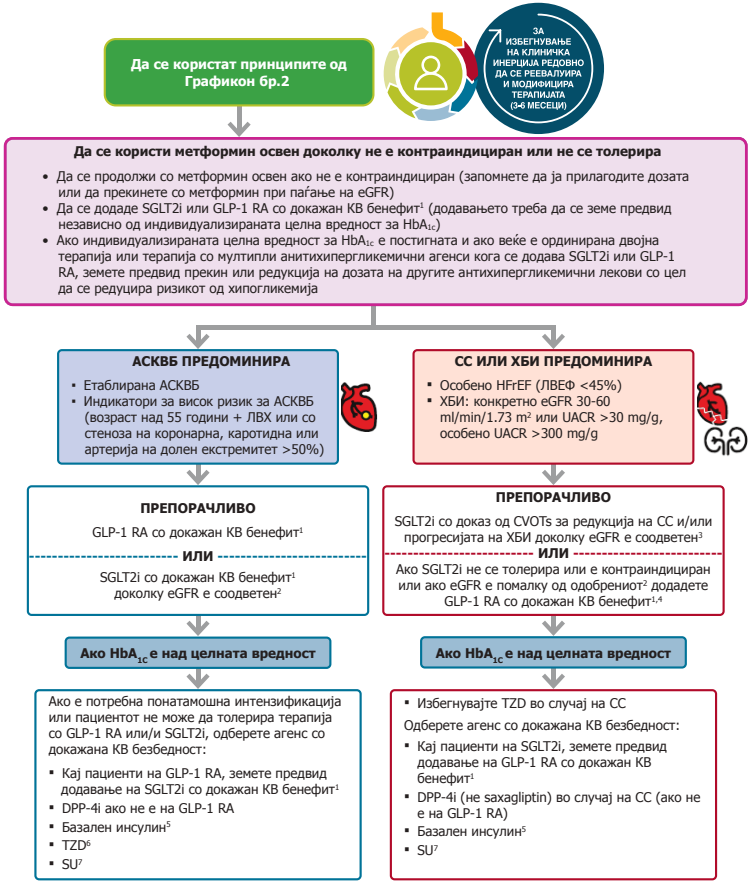
†Да се дејствува кога и да овие индикатори станат нов клинички момент, без оглед на основната антихипергликемична терапија

(АСКВБ) атеросклеротична кардиоваскуларна болест; **(КВБ)** кардиоваскуларна болест; **(ХБИ)** хронична бубрежна инсуфициенција; **(КВ)** кардиоваскуларен/а; **(DPP-4i)** dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, дипептидил пептидаза 4 инхибитор; **(eGFR)** estimated glomerular filtration rate, проценета гломеруларна филтрациска стапка; **(GLP-1 RA)** glucagon-like peptide 1 receptor agonist, глукагон сличен пептид 1 рецептор агонист; **(HbA_{1c})** hemoglobin A_{1c}; **(СС)** срцева слабост; **(HFrEF)** Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, срцева слабост со намалена ежекциона фракција; **(ЛВЕФ)** лево-вентрикуларна ежекциона фракција; **(ЛВХ)** лево-вентрикуларна хипертрофија; **(CVOTs)** cardiovascular outcomes trials, студии за кардиоваскуларни исходи; **(SGLT2i)** sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, инхибитор на натриум-глукозен котранспортер 2; **(SU)** sulfonylurea, сулфонилуреа; **(TZD)** thiazolidinedione, тијазолидиндион; **(UACR)** urine albumin creatinine ratio, уринарен сооднос албумин/креатинин; **(ТТ)** телесна тежина.

Адаптирано од Buse J, et al. 2019. Update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[1]

(ГРАФИКОН БР.3)

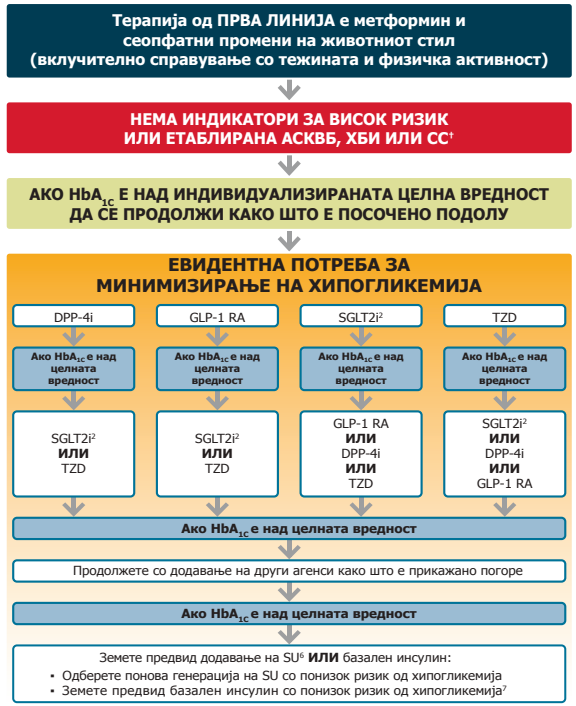
Избор на антихипергликемичен агенс кај пациенти со индикатори за висок ризик или етаблирана кардиоваскуларна болест (АСКВБ), хронична бубрежна инсуфициенција (ХБИ) или срцева слабост (СС)



1. Докажан КВ бенефит значи дека има одобрување од страна на регулаторните агенции за редукција на КВ настани, внесено во збирниот извештај за особините на лекот.
2. Треба да бидете свесни дека за SGLT2i индицираното ниво на eGFR за иницијација и продолжен третман внесено во збирниот извештај за особините на лекот е различно по региони и за индивидуални агенси.
3. Empagliflozin, canagliflozin и dapagliflozin во CVOTs имаат демонстрирано редукција на СС и прогресијата на ХБИ. Canagliflozin има податоци за примарни ренални исходи од CREDENCE. Dapagliflozin има податоци за примарни исходи за СС од DAPA-HF.
4. Внимателно со GLP-1 RA при терминална бубрежна слабост (ESRD).
5. Degludec и U100 glargine имаат демонстрирано КВ безбедност.
6. Пониски дози може да бидат подобро толерирани, но се помалку проучени за КВ ефекти.
7. Одберете понова генерација на SU за понизок ризик од хипогликемија. Glimepiride има демонстрирано слична КВ безбедност со DPP-4i.

(ГРАФИКОН БР.4)

Избор на антихипергликемичен агенс кога постои евидентна потреба за минимизирање на ризикот на хипогликемија



1. Докажан КВ бенефит значи дека има одобрување од страна на регулаторните агенции за редукција на КВ настани, внесено во збирниот извештај за особините на лекот.
2. Треба да бидете свесни дека за SGLT2i индицираното ниво на eGFR за иницијација и продолжен третман внесено во збирниот извештај за особините на лекот е различно по региони и за индивидуални агенси.
3. Empagliflozin, canagliflozin и dapagliflozin во CVOTs имаат демонстрирано редукција на СС и прогресијата на ХБИ. Canagliflozin има податоци за примарни ренални исходи од CREDENCE. Dapagliflozin има податоци за примарни исходи за СС од DAPA-HF.
4. Degludec и U100 glargine имаат демонстрирано КВ безбедност.
5. Пониски дози може да бидат подобро толерирани, но се помалку проучени за КВ ефекти.
6. Одберете понова генерација на SU за понизок ризик од хипогликемија. Glimepiride има демонстрирано слична КВ безбедност со DPP-4i.
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin.
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide.
9. Ако нема специфични коморбидитети (на пр. етаблирана КВБ, има низок ризик за хипогликемија и понизок приоритет да се избегне пораст на ТТ или нема коморбидитети поврзани со ТТ).
10. Земете предвид локално-специфични трошоци за лековите за вашата земја. Во некои земји TZDs се релативно поскапи и DPP-4i се релативно поефтини.

†Да се дејствува кога и да овие индикатори станат нов клинички момент, без оглед на основната антихипергликемична терапија

(АСКВБ) атеросклеротична кардиоваскуларна болест; **(КВБ)** кардиоваскуларна болест; **(ХБИ)** хронична бубрежна инсуфициенција; **(КВ)** кардиоваскуларен/а; **(DPP-4i)** dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, дипептидил пептидаза 4 инхибитор; **(eGFR)** estimated glomerular filtration rate, проценета гломеруларна филтрациска стапка; **(GLP-1 RA)** glucagon-like peptide 1 receptor agonist, глукагон сличен пептид 1 рецептор агонист; **(HbA1c)** hemoglobin A1c; **(СС)** срцева слабост; **(HFrEF)** Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, срцева слабост со намалена ежекциона фракција; **(ЛВЕФ)** лево-вентрикуларна ежекциона фракција; **(ЛВХ)** лево-вентрикуларна хипертрофија; **(CVOTs)** cardiovascular outcomes trials, студии за кардиоваскуларни исходи; **(SGLT2i)** sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, инхибитор на натриум-глукозен котранспортер 2; **(SU)** sulfonylurea, сулфонилурea; **(TZD)** thiazolidinedione, тијазолидиндион; **(UACR)** urine albumin creatinine ratio, уринарен сооднос албумин/креатинин; **(ТТ)** телесна тежина.

(ГРАФИКОН БР.5)

Избор на антихипергликемичен агенс кога постои евидентна потреба за минимизирање на порастот на телесна тежина или за редукција на телесната тежина

Терапија од ПРВА ЛИНИЈА е метформин и сеопфатни промени на животниот стил (вклучително справување со тежината и физичка активност)

↓

НЕМА ИНДИКАТОРИ ЗА ВИСОК РИЗИК ИЛИ ЕТАБЛИРАНА АСКВБ, ХБИ ИЛИ СС†

↓

АКО HbA_{1c} Е НАД ИНДИВИДУАЛИЗИРАНАТА ЦЕЛНА ВРЕДНОСТ ДА СЕ ПРОДОЛЖИ КАКО ШТО Е ПОСОЧЕНО ПОДОЛУ

↓

ЕВИДЕНТНА ПОТРЕБА ЗА МИНИМИЗИРАЊЕ НА ПОРАСТ НА ТТ ИЛИ РЕДУКЦИЈА НА ТТ

GLP-1 RA со добра ефикасност за редукција на ТТ[8] — **Кој било/ или** — SGLT2i[2]

↓

Ако HbA_{1c} е над целната вредност

↓

SGLT2i[2] / GLP-1 RA со добра ефикасност за редукција на ТТ[8]

↓

Ако HbA_{1c} е над целната вредност

↓

Ако е потребна квадрипла терапија или SGLT2i и/или GLP-1 RA не се толерира или е контраиндициран, употребете режим со најнизок ризик за пораст на ТТ

ПРЕПОРАЧЛИВО

DPP-4i (ако не е на GLP-1 RA) базирано на неутралниот ефект за ТТ

↓

Ако DPP-4i не се толерира или е контраиндициран или пациентот веќе е на GLP-1 RA, внимателно да се додаде:

• SU[6] • TZD[5] • Базален инсулин

1. Докажан КВ бенефит значи дека има одобрување од страна на регулаторните агенции за редукција на КВ настани, внесено во збирниот извештај за особините на лекот.
2. Треба да бидете свесни дека за SGLT2i индицираното ниво на eGFR за иницијација и продолжен третман внесено во збирниот извештај за особините на лекот е различно по региони и за индивидуални агенси.
3. Empagliflozin, canagliflozin и dapagliflozin во CVOTs имаат демонстрирано редукција на СС и прогресијата на ХБИ. Canagliflozin има податоци за примарни ренални исходи од CREDENCE. Dapagliflozin има податоци за примарни исходи за СС од DAPA-HF.
4. Degludec и U100 glargine имаат демонстрирано КВ безбедност.
5. Пониски дози може да бидат подобро толерирани, но се помалку проучени за КВ ефекти.
6. Одберете понова генерација на SU за понизок ризик од хипогликемија. Glimepiride има демонстрирано слична КВ безбедност со DPP-4i.
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin.
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide.
9. Ако нема специфични коморбидитети (на пр. етаблирана КВБ, има низок ризик за хипогликемија и понизок приоритет да се избегне пораст на ТТ или нема коморбидитети поврзани со ТТ).
10. Земете предвид локално-специфични трошоци за лековите за вашата земја. Во некои земји TZDs се релативно поскапи и DPP-4i се релативно поефтини.

†Да се дејствува кога и да овие индикатори станат нов клинички момент, без оглед на основната антихипергликемична терапија

(АСКВБ) атеросклеротична кардиоваскуларна болест; **(КВБ)** кардиоваскуларна болест; **(ХБИ)** хронична бубрежна инсуфициенција; **(КВ)** кардиоваскуларен/а; **(DPP-4i)** dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, дипептидил пептидаза 4 инхибитор; **(eGFR)** estimated glomerular filtration rate, проценета гломеруларна филтрациска стапка; **(GLP-1 RA)** glucagon-like peptide 1 receptor agonist, глукагон сличен пептид 1 рецептор агонист; **(HbA_{1c})** hemoglobin A_{1c}; **(СС)** срцева слабост; **(HFrEF)** Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, срцева слабост со намалена ежекциона фракција; **(ЛВЕФ)** лево-вентрикуларна ежекциона фракција; **(ЛВХ)** лево-вентрикуларна хипертрофија; **(CVOTs)** cardiovascular outcomes trials, студии за кардиоваскуларни исходи; **(SGLT2i)** sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, инхибитор на натриум-глукозен котранспортер 2; **(SU)** sulfonylurea, сулфонилуреа; **(TZD)** thiazolidinedione, тијазолидиндион; **(UACR)** urine albumin creatinine ratio, уринарен соодносалбумин/креатинин; **(ТТ)** телесна тежина.

(ГРАФИКОН БР.6)

Избор на антихипергликемичен агенс кога трошокот е голем проблем

Терапија од ПРВА ЛИНИЈА е метформин и сеопфатни промени на животниот стил (вклучително справување со тежината и физичка активност)

↓

НЕМА ИНДИКАТОРИ ЗА ВИСОК РИЗИК ИЛИ ЕТАБЛИРАНА АСКВБ, ХБИ ИЛИ СС†

↓

АКО HbA_{1c} Е НАД ИНДИВИДУАЛИЗИРАНАТА ЦЕЛНА ВРЕДНОСТ ДА СЕ ПРОДОЛЖИ КАКО ШТО Е ПОСОЧЕНО ПОДОЛУ

↓

ТРОШОКОТ Е ГОЛЕМ ПРОБЛЕМ[9-10]

SU[6] / TZD[10]

↓

Ако HbA_{1c} е над целната вредност

↓

TZD[10] / SU[6]

↓

Ако HbA_{1c} е над целната вредност

↓

- Инсулинска терапија со базален инсулин со најниска цена на чинење на третманот

ИЛИ

- Земете предвид DPP-4i **ИЛИ** SGLT2i со најнизок трошок[10]

1. Докажан КВ бенефит значи дека има одобрување од страна на регулаторните агенции за редукција на КВ настани, внесено во збирниот извештај за особините на лекот.
2. Треба да бидете свесни дека за SGLT2i индицираното ниво на eGFR за иницијација и продолжен третман внесено во збирниот извештај за особините на лекот е различно по региони и за индивидуални агенси.
3. Empagliflozin, canagliflozin и dapagliflozin во CVOTs имаат демонстрирано редукција на СС и прогресијата на ХБИ. Canagliflozin има податоци за примарни ренални исходи од CREDENCE. Dapagliflozin има податоци за примарни исходи за СС од DAPA-HF.
4. Degludec и U100 glargine имаат демонстрирано КВ безбедност.
5. Пониски дози може да бидат подобро толерирани, но се помалку проучени за КВ ефекти.
6. Одберете понова генерација на SU за понизок ризик од хипогликемија. Glimepiride има демонстрирано слична КВ безбедност со DPP-4i.
7. Degludec / glargine U300 < glargine U100 / detemir < NPH insulin.
8. Semaglutide > liraglutide > dulaglutide > exenatide > lixisenatide.
9. Ако нема специфични коморбидитети (на пр. етаблирана КВБ, има низок ризик за хипогликемија и понизок приоритет да се избегне пораст на ТТ или нема коморбидитети поврзани со ТТ).
10. Земете предвид локално-специфични трошоци за лековите за вашата земја. Во некои земји TZDs се релативно поскапи и DPP-4i се релативно поефтини.

†Да се дејствува кога и да овие индикатори станат нов клинички момент, без оглед на основната антихипергликемична терапија

(АСКВБ) атеросклеротична кардиоваскуларна болест; **(КВБ)** кардиоваскуларна болест; **(ХБИ)** хронична бубрежна инсуфициенција; **(КВ)** кардиоваскуларен/а; **(DPP-4i)** dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, дипептидил пептидаза 4 инхибитор; **(eGFR)** estimated glomerular filtration rate, проценета гломеруларна филтрациска стапка; **(GLP-1 RA)** glucagon-like peptide 1 receptor agonist, глукагон сличен пептид 1 рецептор агонист; **(HbA_{1c})** hemoglobin A_{1c}; **(СС)** срцева слабост; **(HFrEF)** Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, срцева слабост со намалена ежекциона фракција; **(ЛВЕФ)** лево-вентрикуларна ежекциона фракција; **(ЛВХ)** лево-вентрикуларна хипертрофија; **(CVOTs)** cardiovascular outcomes trials, студии за кардиоваскуларни исходи; **(SGLT2i)** sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, инхибитор на натриум-глукозен котранспортер 2; **(SU)** sulfonylurea, сулфонилуреа; **(TZD)** thiazolidinedione, тијазолидиндион; **(UACR)** urine albumin creatinine ratio, уринарен соодносалбумин/креатинин; **(ТТ)** телесна тежина.

Алгоритам за инјектибилна терапија кај дијабетес тип 2 (ГРАФИКОН БР.7)

Употребете ги принципите од Графикон бр.2 вклучително и зајакнување на интервенциите во животниот стил (справување со телесната тежина и физичка активност) и обезбедување на ЕССДИП за постигнување на индивидуализирани цели на третманот

ЗА ИЗБЕГНУВАЊЕ НА КЛИНИЧКА ИНЕРЦИЈА РЕДОВНО ДА СЕ РЕЕВАЛУИРА И МОДИФИЦИРА ТЕРАПИЈАТА (3-6 МЕСЕЦИ)

Доколку е потребна инјекциона терапија за да се намали HbA_{1c}[1]

Земете предвид GLP-1 рецептор агонисти кај повеќето пациенти пред инсулин[2]

ВОВЕДУВАЊЕ: Започнете со соодветна почетна доза за одредени агенси (варира во рамките на класата)

ТИТРАЦИЈА: Постепена титрација до дозата за одржување (варира во рамките на класата)

Доколку веќе е на терапија со GLP-1 рецептор агонисти или доколку GLP-1 рецептор агонисти не се соодветни ИЛИ се преферира инсулин

Доколку е над целната вредност за HbA_{1c}

Додадете базален инсулин[3]

Изборот на базален инсулин треба да биде врз основа на пациент-специфичните карактеристики вклучувајќи ја и цената

Додадете базален аналог или вечерен NPH инсулин кој се зема пред спиење

ВОВЕДУВАЊЕ: Започнете со 10 IU на ден **ИЛИ** 0,1-0,2 IU/kg на ден

ТИТРАЦИЈА:
- Поставете целна вредност за FPG
- Изберете титрациски алгоритам, базиран на докази, на пр. зголемете 2 единици на секои 3 дена за да ја достигнете целната вредност за FPG без хипогликемија
- При хипогликемија утврдете ја причината, доколку нема јасна причина намалете ја дозата за 10-20%

Доколку е над целната вредност за HbA_{1c}
И покрај соодветно титрирање на базалниот аналог или NPH вечерниот инсулин[4] **ИЛИ** при еднократна доза базален инсулин >0,5 IU/kg **ИЛИ** FPG е во целни вредности

Додадете прандијален инсулин[5]
Вообичаено една доза со најголемиот оброк или оброкот со најголема PPG екскурзија

ВОВЕДУВАЊЕ:
- 4 IU на ден или 10% од дозата за базален инсулин
- Доколку HbA_{1c} <8% (64 mmol/mol) земете предвид намалување на базалната доза за 4 IU на ден или 10% од базалната доза

ТИТРАЦИЈА:
- Зголемете ја дозата за 1-2 IU или 10-15% два пати неделно
- При хипогликемија утврдете ја причината, доколку нема јасна причина намалете ја соодветната доза за 10-20%

Доколку е на терапија со вечерен NPH, размислете да ја конвертирате во режим на два пати дневно дозирање на NPH

Конвертирањето е базирано на индивидуалните потреби и моменталната гликемиска контрола. Наведен е еден можен пристап:

ВОВЕДУВАЊЕ:
- Вкупна доза = 80% од моменталната доза на вечерен NPH
- 2/3 дадени наутро
- 1/3 дадена пред спиење

ТИТРАЦИЈА:
- Титрирајте врз основа на индивидуалните потреби

Доколку е над целната вредност за HbA_{1c}

Доколку е над целната вредност за HbA_{1c}

Постепено додавање инјекции на прандијален инсулин

(на пр. две, потоа три дополнителни инјекции)

Продолжете до целосен базал-болус режим

(на пр. базален инсулин и прандијален инсулин при секој оброк)

Земете предвид режим на два пати дневно дозирање премиксен инсулин или фиксна комбинација на базален со прандијален инсулин

ВОВЕДУВАЊЕ:
- Вообичаено единица за единица во иста вкупна доза на инсулин, но може да биде потребно прилагодување според индивидуалните потреби

ТИТРАЦИЈА:
- Титрирајте врз основа на индивидуалните потреби

1. Земете предвид инсулин како прва инјекциона терапија доколку има докази за постојан катаболизам, присутни се симптоми на хипергликемија, кога нивоата на HbA_{1C} (>10% [86 mmol/mol]) или нивоата на плазма гликемија (≥16,7 mmol/L [300 mg/dL]) се многу високи или кога е можна дијагноза дијабетес тип 1.
2. При избор на GLP-1 рецептор агонисти, земете предвид: што преферира пациентот, ефект во намалување на HbA_{1C}, ефект во намалување на телесната тежина или фреквенцијата на инјектирање. При КВБ, земете предвид GLP-1 рецептор агонисти со докажани КВ придобивки.
3. Кај пациенти кои се на комбинирана терапија со GLP-1 рецептор агонисти и базален инсулин, земете предвид употреба на фиксна комбинација со одреден сооднос (iDegLira или iGlarLixi).
4. Земете предвид префрлување од NPH кој се зема навечер на базален аналог доколку пациентот развие хипогликемија и/или често заборава да администрира NPH навечер и би било подобро контролиран со предпладневна доза на долго-дејствувачки базален инсулин.
5. Доколку се додава прандијален инсулин на NPH, земете предвид воведување на режим со премиксен инсулин или фиксна комбинација на базален со прандијален инсулин за да се намали бројот на потребните инјекции.

Графикон бр.7 – интензификација до инјектибилна терапија.
ЕССДИП - Едукација за само-справување со дијабетесот и поддршка;
FPG - гликемија на гладно; PPG - постпрандијална гликемија.
Адаптирано од Standards of Medical Care in Diabetes 2020, Diabetes Care 2020 Jan; 43 (Supplement 1): S1-S2.[2]

(ТАБЕЛА.БР.3) Профил на ефикасност и безбедност на антидијабетичната терапија

	Ефикасност	Хипогликемија	Промена на тежина	КВ ефекти		Чинење	Орален/ Супкутан	Бубрежни ефекти		Дополнителни коментари
				АСКВБ	Срцева слабост			Прогресија на ХББ	Препораки за дозирање/ употреба*	
Метформин	Висока	Не	Неутрален (потенцијал за умерен губиток)	Потенцијален бенефит	Неутрален	Ниско	Орален	Неутрален	▪ Контраиндициран при eGFR <30 mL/ min/1,73m^2	▪ Чести гастроинтестинални несакани ефекти (дијареа, наузеа) ▪ Потенцијал за B12 дефицит
SGLT-2 инхибитори	Средна	Не	Губиток	Бенефит: емпаглифлозин†, канаглифлозин	Бенефит: емпаглифлозин†, канаглифлозин, дапаглифлозин‡	Високо	Орален	Бенефит: канаглифлозин§, емпаглифлозин, дапаглифлозин	▪ Потребно е прилагодување на дозата (канаглифлозин, дапаглифлозин, емпаглифлозин, ертуглифлозин)	▪ Ризик од ампутации (канаглифлозин) ▪ Ризик од коскени фрактури (канаглифлозин) ▪ Ризик од ДКА (сите агенси, ретко кај ДМТ2) ▪ Генитоуринарни инфекции ▪ Ризик од волуменска деплеција, хипотензија ▪ Покачен LDL холестерол ▪ Ризик од Fournier гангрена
GLP-1 RA	Висока	Не	Губиток	Неутрален: ликсисенатид Бенефит: погледнете во упатството за лекот за индикација за намалување на КВ настани	Неутрален	Високо	Супкутан и орален (семаглутид)	Бенефит: лираглутид	▪ Потребно е прилагодување на дозата (ексенатид, ликсисенатид) ▪ Потребна е претпазливост при иницирање или зголемување на дозата заради потенцијален ризик од акутно бубрежно оштетување	▪ Ризик од тумори на Ц-клетки (лираглутид, албиглутид, дулаглутид, ексенатид со продолжено ослободување) ▪ Гастроинтестинални несакани ефекти (наузеа, повраќање, дијареа) ▪ Реакција на местото на инјектирање ▪ Ризик за акутен панкреатит?
DPP-4 инхибитори	Средна	Не	Неутрален	Неутрален	Потенцијален ризик: саксаглиптин	Високо	Орален	Неутрален	▪ Потребно е прилагодување на дозата (ситаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин); може да се користат при ренално оштетување ▪ Не е потребно дозно прилагодување за линаглиптин	▪ Потенцијален ризик за акутен панкреатит ▪ Болка во зглобовите
Тијазолидиндиони	Висока	Не	Пораст	Потенцијален бенефит пиоглитазон	Зголемен ризик	Ниско	Орален	Неутрален	▪ Не е потребно прилагодување на дозата ▪ Генерално не се препорачува при ренално нарушување поради потенцијал за задршка на течности	▪ Конгестивна срцева слабост (пиоглитазон, розиглитазон) ▪ Задршка на течности (едем, срцева слабост) ▪ Бенефит при NASH ▪ Ризик од коскени фрактури ▪ Канцер на мочен меур (пиоглитазон) ▪ Покачен LDL холестерол (росиглитазон)
Сулфонилуреи (2-ра генерација)	Висока	Да	Пораст	Неутрален	Неутрален	Ниско	Орален	Неутрален	▪ Не се препорачува глибенкламид ▪ Глипизид и глимепирид: почнете конзервативно за да се избегне хипогликемија	▪ Зголемен ризик за кардиоваскуларен морталитет базиран на студии со постари сулфонилуреи (толбутамид)
Инсулин Хумани	Највисока	Да	Пораст	Неутрален	Неутрален	Ниско	Супкутан Инхалаторен	Неутрален	▪ Потребни се пониски инсулински дози при намалување на eGFR, титрирајте според клиничкиот одговор	▪ Реакции на местото на инјектирање ▪ Повисок ризик за хипогликемија со хумани инсулини (НПХ или премиксни формулации) наспроти аналози
Инсулин Аналози						Високо	Супкутан			

(КВ) кардиоваскуларен/а, **(DPP-4)** dipeptidyl peptidase 4, **(ДКА)** дијабетична кетоацидоза, **(ХББ)** хронична бубрежна болест, **(GLP-1 RAs)** glucagon-like peptide 1 receptor agonists, **(СС)** срцева слабост, **(NASH)** неалкохолен стеатохепатитис, **(SGLT2)** sodium–glucose cotransporter 2, **(ДМТ2)** дијабетес мелитус тип 2

Не сите наведени лекови и фармацевтски форми се достапни во Македонија

* За препораките за дозирање специфични за соодветниот лек побарајте информации во упатството за пропишување од производителот.

† КВ бенефит одобрен од FDA и EMA и внесен во збирен извештај. ‡Бенефит на срцева слабост одобрен од FDA и EMA и внесен во збирен извештај; § Бенефит на ХБИ одобрен од FDA и EMA и внесен во збирен извештај.

(ТАБЕЛА БР.4)
Инсулинска терапија

*Инсулин	Состав	Дозажна форма
Краткодејствувачки аналози	Lispro	U-100 претходно наполнето пенкало, патрон, вијала
	Aspart	U-100 претходно наполнето пенкало, патрон, вијала
	Glulisine	U-100 претходно наполнето пенкало, патрон, вијала
	Инхалирачки инсулин	инхалаторни патрони
Краткодејствувачки хуман инсулин (кристален)	Human Regular	U-100 претходно наполнето пенкало, патрон, вијала; U-500 вијала, претходно наполнето пенкало
Среднодејствувачки хуман инсулин (базален)	Human NPH	U-100 претходно наполнето пенкало, патрон, вијала
Базални аналози	Glargine	U-100 претходно наполнето пенкало, патрон, вијала; U-300 претходно наполнето пенкало, патрон, вијала
	Detemir	U-100 претходно наполнето пенкало, патрон, вијала
	Degludec	U-100 претходно наполнето пенкало, патрон; U-200 претходно наполнето пенкало, патрон
Премиксни хумани инсулини	NPH/Regular 70/30; 25/75	U-100 претходно наполнето пенкало, патрон, вијала
Премиксни аналози	Aspart 70/30; 50/50; 30/70	U-100 претходно наполнето пенкало, патрон, вијала
	Lispro 25/75; 50/50	U-100 претходно наполнето пенкало, патрон, вијала
фиксна комбинација на базал/болус	Degludec/aspart 70/30	U-100 претходно наполнето пенкало, патрон
Комбинирани производи инсулин/ GLP-1 рецептор агонист	Degludec/Liraglutide	100/3.6 претходно наполнето пенкало
	Glargine/Lixisenatide	100/33 претходно наполнето пенкало

* Не сите наброени производи се достапни во Македонија и во сите наброени фармацевтски форми

КАРДИОВАСКУЛАРНИ БОЛЕСТИ И СПРАВУВАЊЕ СО РИЗИЦИТЕ

Крвен притисок

Препораки

- Крвниот притисок треба да се мери при секоја рутинска клиничка посета. Кај пациентите со зголемен крвен притисок (≥140/90), мерењата на крвниот притисок треба да се потврдат со користење на повеќекратни мерења, вклучувајќи и мерења во различни денови, за да се дијагностицира хипертензија. **В**
- Сите пациенти со дијабетес кои имаат хипертензија треба да го следат нивниот крвен притисок дома. **В**
- Кај бремени пациентки со дијабетес и претходно постоечка хипертензија, кои се лекуваат со антихипертензивна терапија, се препорачуваат вредности на крвен притисок од 135/85 mmHg во интерес на редукција на ризикот за влошување на хипертензијата кај мајката и намалено нарушување на феталниот раст. **Е**
- Пациентите со резистентна хипертензија кои не ги исполнуваат целните вредности на крвниот притисок со три класи на антихипертензивни лекови (вклучувајќи и диуретик) треба да се земат предвид за терапија со антагонисти на минералокортикоидните рецептори. **Б**

(ТАБЕЛА БР.5)

Препораки за контрола на крвен притисок кај пациенти со дијабетес и предијабетес

Препораки	Класа[а]	Ниво[б]
Цели на третманот		
Антихипертензивен третман со лекови се препорачува кај лица со дијабетес кога КП е >140/90 mmHg.	I	A
Се препорачува пациентите со хипертензија и дијабетес да се третираат на индивидуализиран начин. Целната вредност за КП е да се постигне СКП до 130 mmHg и <130 mmHg ако може да се толерира, но не <120 mmHg. Кај постари лица (на возраст >65 години) целната вредност за СКП е во интервал од 130-139 mmHg.	I	A
Се препорачува да се постигне целна вредност за ДКП <80 mmHg, но не <70 mmHg.	I	C
СКП <130 mmHg за време на третман може да се земе предвид кај пациенти со особено висок ризик од цереброваскуларни настани, како што се оние пациенти со историја на мозочен удар.	IIb	C
Третман и евалуација		
Промени во животниот стил (губење на телесна тежина при прекумерна телесна тежина, физичка активност, ограничување на алкохол, ограничување на натриум и зголемено конзумирање на овошје (на пр. 2–3 порции), зеленчук (на пр. 2–3 порции) и млечни производи со малку маснотии се препорачува кај пациенти со дијабетес и предијабетес со хипертензија.	I	A
Се препорачува блокатор на РААС (АКЕ инхибитори или АРБи) при третман на хипертензија кај дијабетес, особено во присуство на микроалбуминурија, албуминурија, протеинурија или ЛВ хипертрофија.	I	A
Се препорачува да се започне третман со комбинација на РААС блокатор со блокатор на калциумови канали или диуретик тијазид/сличен на тијазид.	I	A
Кај пациенти со IFG или IGT, блокаторите на РААС треба да имаат предност пред бета блокаторите или диуретиците за да се намали ризикот од нов почеток на дијабетес.	IIa	A
Треба да се земат предвид ефектите од GLP-1 рецептор агонистите и SGLT2 инхибиторите врз КП.	IIa	C
Самостојно следење на КП дома треба да се земе предвид кај пациенти со дијабетес кои земаат антихипертензивен третман за да се провери дали нивниот КП е добро регулиран.	IIa	C
24 часовна АККП треба да се земе предвид при проценка на абнормални 24 часовни вредности на КП и прилагодување на антихипертензивен третман.	IIa	C

Адаптирано од 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases[3]

(АККП) амбулаторна контрола на крвниот притисок, **(АКЕ)** ангиотензин конвертирачки ензим, **(АРБ)** ангиотензин рецептор блокатор, **(КП)** крвен притисок, **(ДКП)** дијастолен крвен притисок, **(GLP-1 RA)** glucagon-like peptide-1 receptor agonist, (**IFG)** impaired fasting glycaemia, **(IGT)** impaired glucose tolerance, **(ЛВ)** лево-вентрикуларна, **(РААС)** ренин-ангиотензин-алдостерон систем, **(СКП)** систолен крвен притисок, **(SGLT2)** sodium-glucose co-transporter 2.

[а] Класа на препораки
[б] Ниво на доказ.

МЕНАЦИРАЊЕ НА МАСТИТЕ

Интервенции во животниот стил

Препораки

- Модификација на животниот стил фокусирана на губење на тежината (доколку е индицирано); спроведување на режим на исхрана на база на медитеранска или Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) исхрана; намален внес на заситени масти, трансмасти и внес на холестерол; зголемување на диететски n-3 масни киселини, вискозни влакна и растителни станоли/стероли; и зголемена физичка активност треба да се препорача за подобрување на липидниот профил кај пациенти со дијабетес. **A**
- Да се интензивира терапијата за животниот стил и да се оптимизира контролата на гликемијата кај пациенти со покачени нивоа на триглицериди ≥1.7 mmol/L и /или низок ХДЛ-холестерол <1.0 mmol/L кај мажи, <1,3 mmol/L за жени. **C**

Тековна терапија и следење на липиден статус

Препораки

- Кај возрасни лица кои не користат терапија со статини или друга терапија за намалување на липидите, при дијагностицирање на дијабетесот треба да се испитаат и липидите, и на секои 5 години потоа, ако е на возраст под 40 години или почесто доколку е индицирано. **E**
- Треба да се добие липиден профил при иницијација на терапијата со статини или друга терапија за намалување на липидите, 4-12 недели по започнувањето или при промена на дозата и потоа еднаш годишно, бидејќи може да помогне за да се следи одговорот на терапијата. **E**

Третман на други липопротеински фракции или цели

Препораки

- За пациенти со нивоа на триглицериди на гладно ≥5,0 mmol/l, проценете за секундарни причини за хипертриглицеридемија и земете предвид терапија за намалување на ризикот од панкреатитис. **C**
- Кај возрасни со умерена хипертриглицеридемија (триглицериди на гладно или триглицериди по јадење 2-5,6 mmol/l), лекарите треба да обрнат внимание и да ги третираат факторите на живот (дебелина и метаболички синдром), секундарни фактори (дијабетес, хронично заболување на црниот дроб или бубрезите и/или нефротски синдром, хипотиреоидизам) и лекови кои предизвикуваат зголемување на триглицеридите. **B**
- Кај пациенти со атеросклеротични кардиоваскуларни заболувања или други кардиоваскуларни фактори на ризик на терапија со статин со контролиран ЛДЛ холестерол, но покачени триглицериди (1,5–5,6 mmol/l), додавањето на икосапент етил може да биде земено предвид за намалување на кардиоваскуларниот ризик. **A**
- Хипертриглицеридемијата треба да биде третирана со промени во исхраната и начинот на живот, вклучително и слабеење и апстиненција од алкохол.

Други комбинирани терапии

Препораки

- Комбинираната терапија (статин/фибрат) не покажала дека ги подобрува резултатите од атеросклеротичните кардиоваскуларни болести и генерално не се препорачува. **A**
- Комбинираната терапија (статин/ниацин) не покажала дека обезбедува дополнителна кардиоваскуларна корист во споредба со употреба само на терапија со статини и може да го зголеми ризикот од мозочен удар со дополнителни несакани ефекти и генерално не се препорачува. **A**

(ТАБЕЛА БР.6)

Препораки за контрола на дислипидемија со антихиперлипемични лекови

Препораки	Класа	Ниво
Цели		
Кај пациенти со дијабетес тип 2 со умерен КВ ризик, се препорачува целна вредност за LDL-C <2,6 mmol/L (<100 mg/dL).	I	A
Кај пациенти со дијабетес тип 2 со висок КВ ризик, се препорачува целна вредност за LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) и намалување на нивото на LDL-C за најмалку 50%.	I	A
Кај пациенти со дијабетес тип 2 со многу висок КВ ризик, се препорачува целна вредност за LDL-C <1,4 mmol/L и намалување на нивото на LDL-C за најмалку 50%.	I	B
Кај пациенти со дијабетес тип 2, секундарна цел за не-HDL-C целна вредност е <2,2 mmol/L (<85 mg/dL) кај пациенти со многу висок КВ ризик и <2,6 mmol/L (<100 mg/dL) се препорачува кај пациенти со висок КВ ризик.	I	B

продолжува на следната страна

Препораки	Класа	Ниво
Терапија		
Прв избор за намалување на нивото на липидите кај пациенти со дијабетес и со високо ниво на LDL-C се статини: администрацијата на статините се дефинира врз основа на профилот на КВ ризик на пациентот и препорачаното целно ниво за LDL-C (или не-HDL-C).	I	A
Доколку не се постигне целната вредност за LDL-C, се препорачува комбинирана терапија со езетимиб.	I	B
Кај пациенти со многу висок КВ ризик, со постојано високо ниво на LDL-C и покрај третманот со максимална толерирана доза на статини, во комбинација со езетимиб или кај пациенти со интолеранција на статини се препорачува инхибитор на PCSK9.	I	A
Интервенција во животниот стил (со фокус на намалување на телесната тежина и намалено конзумирање на брзо апсорбирачки јаглехидрати и алкохол) и фибрати треба да се земат предвид кај пациенти со ниско ниво на HDL-C и високо ниво на триглицериди.	IIa	B
Интензивирање на терапијата со статини треба да се земе предвид пред воведувањето на комбинирана терапија.	IIa	C
Статините треба да се земат предвид кај пациенти со дијабетес тип 1 со висок КВ ризик без оглед на почетното ниво на LDL-C.	IIa	A
Статините може да се земат предвид кај асимптоматски пациенти со дијабетес тип 1 на возраст над 30 години.	IIb	C
Статините не се препорачуваат кај жени кои имаат потенцијал да родат дете.	III	A

(PCSK9) proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

Адаптирано од 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases[3]

АНТИАГРЕГАЦИОНА ТЕРАПИЈА

Препораки

- Да се користи терапија со аспирин (100 mg/ден) како стратегија за секундарна превенција кај оние со дијабетес и историја на атеросклеротични кардиоваскуларни болести. **A**
- За пациенти со атеросклеротични кардиоваскуларни болести и документирана алергија на аспирин, треба да се користи клопидогрел (75 mg/ден). **B**
- Двојната антитромбоцитна терапија (со ниски дози на аспирин и инхибитор P2Y12) е разумна за една година по акутен коронарен синдром А и може да има бенефити и по овој период. **B**
- Терапијата со аспирин (100 mg/ден) може да се смета за стратегија за примарна превенција кај оние пациенти со дијабетес тип 1 или тип 2, кои имаат зголемен кардиоваскуларен ризик, по сеопфатна дискусија со пациентот за бенефитите наспроти зголемениот ризик од крвавење. **A**

(ТАБЕЛА БР.7)

Препораки за антиагрегациска терапија во примарна превенција при дијабетес

Препораки	Класа	Ниво
Кај пациенти со дијабетес со висок/многу висок ризик може да земе предвид аспирин (100 mg/ден) во примарна превенција во отсуство на познати контраиндикации.[г]	IIb	A
Не се препорачува аспирин во примарна превенција кај пациенти со дијабетес со умерен КВ ризик.	III	B
Гастрична заштита		
Кога се користи мала доза на аспирин, треба да се земат предвид инхибитори на протонска пумпа за да се спречат гастроинтестинални крварења.	IIa	A

[г] Гастроинтестинални крварења, пептички улкус во претходните 6 месеци, активна болест на хепарот или историја за алергија на аспирин.

Адаптирано од 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases[3]

КАРДИОВАСКУЛАРНИ БОЛЕСТИ

Препораки

Скрининг

- Кај асимптоматски пациенти, рутински скрининг за коронарна артериска болест не се препорачува бидејќи не го подобрува исходот доколку атеросклеротичните ризик фактори се третираат. **A**
- Да се разгледаат испитувања за коронарна артериска болест во присуство на кое било од следниве: атипични кардијални симптоми (на пример, необјаснета диспнеа, непријатност во градите), знаци или симптоми на васкуларна болест, каротидни шумови, минлив исхемичен напад, мозочен удар, клаудикација или периферна артериска болест; или абнормалности на електрокардиограм (на пример, Q бранови). **E**

Третман

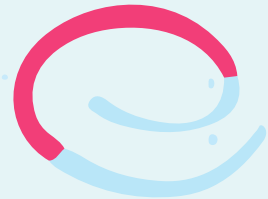
- Кај пациенти со позната атеросклеротична кардиоваскуларна болест, земете предвид АКЕ-инхибитор или терапија со ангиотензин рецептор блокатори за да се намали ризикот од кардиоваскуларни настани. **B**
- Кај пациенти со претходен миокарден инфаркт, бета-блокаторите треба да се продолжат најмалку 2 години по настанот. **B**
- Кај пациенти со дијабетес тип 2 со стабилна конгестивна срцева слабост, метформин може да се користи ако проценетата стапка на гломеруларна филтрација останува >30 ml/min, но треба да се избегнува кај нестабилни или хоспитализирани пациенти со конгестивна срцева слабост. **B**
- Кај пациенти со дијабетес тип 2 кои имаат утврдено атеросклеротично кардиоваскуларно заболување или утврдено заболување на бубрезите, се препорачува SGLT2 инхибитор или GLP-1 RA со демонстриран кардиоваскуларен бенефит како дел од антихипергликемичната терапија. **A**
- Кај пациенти со дијабетес тип 2 и утврдено атеросклеротично кардиоваскуларно заболување или повеќе фактори на ризик за атеросклеротично кардиоваскуларно заболување, се препорачува GLP-1 RA со демонстриран кардиоваскуларен бенефит за да се намали ризикот од големи несакани кардиоваскуларни настани (MACE). **A**
- Кај пациенти со дијабетес тип 2 и утврдено атеросклеротично кардиоваскуларно заболување, повеќекратни фактори на ризик од атеросклеротични кардиоваскуларни заболувања или дијабетично заболување на бубрезите, се препорачува SGLT2 инхибитор со докажан кардиоваскуларен бенефит за да се намали ризикот од големи несакани кардиоваскуларни настани и хоспитализација заради срцева слабост. **A**
- Кај пациенти со дијабетес тип 2 и утврдена срцева слабост, SGLT2 инхибитор може да се земе предвид за намалување на ризикот од хоспитализација заради срцева слабост. **B**

Референци:

1 Buse J, *et al.* 2019. Update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* volume 63, pages 221–228(2020)

2 Standards of Medical Care in Diabetes—2020 *Diabetes Care* 2020 Jan; 43 (Supplement 1): S1-S2.

3 Cosentino F, *et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart* J 2019;00:1–69



Научно здружение на ендокринолози и дијабетолози на Македонија